

2004-806

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ

*На правах рукописи*

УДК: 616.36 – 002 - 02 – 036: 616 – 053.3

СУРАНБАЕВА ГУЛЬМИРА САЙБИЛДАЕВНА

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ  
ВЕРИФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

14.00.09. – Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

БИШКЕК – 2004

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ**

*На правах рукописи*

УДК: 616.36 - 002 - 02 - 036:616 - 053.3

**СУРАНБАЕВА ГУЛЬМИРА САЙБИЛДАЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ  
ВЕРИФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ**

14.00.09. – Педиатрия

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**БИШКЕК – 2004**

Работа выполнена в НПО «Профилактическая медицина»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, Кадырова Р.М.,

доктор медицинских наук, профессор Усманов Р.К.

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Романенко А.И.

доктор медицинских наук, профессор Бакасов С.С.

**Ведущая организация**

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2004 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.14.04.237 при Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г.Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2004 г.

**Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник**

**Фуртикова А.Б.**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

Острые вирусные гепатиты (ОВГ) широко распространены по всему миру. Различают регионы с низкой, умеренной и высокой циркуляцией возбудителей вирусных гепатитов (Рахманова А. Г. с соавт., 1995). Территория Кыргызской Республики отличается высоким уровнем заболеваемости ОВГ, которая имеет периоды подъема, в основном за счет энтеральных гепатитов.

В настоящее время известно пять самостоятельных нозологических форм вирусных гепатитов – гепатит А (ГА), гепатит В (ГВ), гепатит Д (ГД), гепатит С (ГС), гепатит Е (ГЕ), отличающихся друг от друга по этиологии, патогенезу и клинико-эпидемиологическим параметрам. На основе последних эпидемиологических и вирусологических данных не исключается наличие и других вирусов, вызывающих гепатит. В качестве кандидатов на этиологическую роль рассматривают вирусы ГГ, ТГV и Sen-V (Басма А. с соавт. 1996; Lanphear В.Р., 1997; Madalinski K. et al., 1997; Zarski J. P., 1998).

Анализ летальности вследствие ОВГ показал, что в последние годы при спаде уровня заболеваемости отмечается тенденция роста показателей летальности с 0,05 % в 1996 г. до 0,35 % в 2000 г., что указывает на увеличение доли тяжелых форм болезни в структуре ОВГ.

Научные исследования, проведенные в последние годы, позволили внести значительный вклад в понимание особенностей развития ОВГ у детей (Шарапов М. Б. с соавт., 2000; Каретный Ю. В. с соавт., 2002; Куперштейн А. П. с соавт., 2000; Рейзис А. Р., 2003; Naahha – JN et al., 2000).

Но в то же время, наличие тяжелых форм и неблагоприятных исходов болезни определили необходимость изучения клинических особенностей течения верифицированных вирусных гепатитов у детей. Диагностика, определение тяжести и исхода ОВГ для своевременной коррекции лечения остается актуальной проблемой.

**Актуальность проблемы**

Вирусные гепатиты (ВГ) у детей до настоящего времени продолжают представлять одну из серьезных проблем здравоохранения во всем мире ввиду их широкомасштабного распространения, полиэтиологичности, поражения детей всех возрастов, вариабельности клинических проявлений, частого развития хронических форм болезни, высокой летальности, низкого уровня этиологической расшифровки, а также ввиду отсутствия радикальных мер лечения и профилактики.

Актуальность проблемы ВГ в Кыргызстане определяется в настоящее время, помимо вышеназванных факторов, сохранением на территории республики высокого уровня заболеваемости ВГ всех возрастных групп населения, ухудшением санитарного состояния населенных мест, усугубляемым усилившимися и неконтролируемыми миграционными процессами внутри страны и между соседними, эндемичными по ВГ, государствами.

Внедрение в широкую практику современных методов диагностики на

основе использования иммуноферментного анализа и цепной полимеразной реакции позволило с высокой точностью расшифровывать этиологию ВГ, определять степень распространения отдельных нозологических форм.

На сегодняшний день наиболее изученными являются возбудители гепатитов А, В, С, Д, Е, различающиеся не только этиологическим фактором, путями заражения, неравномерностью распространения, но также клиническими проявлениями и исходами, однако до настоящего времени мало данных, характеризующих клинические проявления этиологически уточненных (верифицированных) гепатитов у детей (Огай Е. А., 1991).

В этиологической структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) доминирующее место занимает гепатит А (ГА), на долю которого в развивающихся странах приходится 70,0–80,0% заболеваний, хотя и в развитых странах этот показатель остается довольно высоким – 30,0% (Leach C. T et al., 1999; Soat Z et al., 1999). В различных областях Кыргызстана доля ГА в общей структуре ОВГ неодинакова. Наибольшее количество больных ГА по данным Департамента Госсанэпиднадзора Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (ДГСЭН МЗ КР) зарегистрировано в таких крупных областях, как Ошская, Чуйская, а также в г. Бишкек (92,7%, 83,4% и 71,0 %). В Нарынской и Иссык-Кульской областях больные ГА составляли на 2001 год 74,8 % и 80,0 %. В группах от 1 года до 6 лет и от 7 до 14 лет также доминировал ГА, удельный вес которого колебался от 94,6% до 97,7 % и от 93,5% до 94,8% соответственно (1996–2001 гг.).

В последние 10 лет были зарегистрированы вспышки гепатита Е (ГЕ) во всех центральноазиатских странах, в том числе и в Кыргызстане (Усманов Р. К. с соавт., 1991).

Парентеральные гепатиты – ГВ, ГС, ГД не имеют тенденции к снижению, несмотря на разработку и внедрение в практику здравоохранения новых диагностических и лечебных методов. Смертность в результате ОВГ обусловлена в основном этой группой инфекций. Гепатит В (ГВ), по данным ВОЗ, занимает в мире 9 место среди причин смертности населения. В городе Бишкек в структуре ОВГ доля ГВ составляла 4,4% в 1997 г., и уже 7,7% - в 1999 г., причем у детей в возрасте до 1 года до введения вакцинации новорожденных против ГВ и последующих повторных ревакцинаций доля ГВ преобладала, составляя 73,7% в 1996 г. и 66,7% в 1999 г. Вакцинопрофилактика ГВ выявила явную тенденцию к снижению заболеваемости этой нозологией у детей: в 2000 г. – 6,0%, в 2001 г. – до 5,7%, однако летальность по-прежнему остается высокой.

Высокая заболеваемость ВГ, сохранение их значительного эпидемического распространения в Кыргызской Республике, наличие тяжелых форм и неблагоприятных исходов болезни определили необходимость изучения клинических особенностей течения верифицированных ВГ у детей.

**Связь темы диссертации** с основными научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в соответствии с проблемно-тематическим планом НИР НПО «Профилактическая медицина» и кафедры детских

инфекционных болезней КГМА и являлась фрагментом комплексной темы «Этиологическая расшифровка, клинико-эпидемиологические особенности ВГ у детей, разработка рациональных методов лечения».

#### **Цель исследования**

Представить сравнительный клинико-эпидемиологический анализ этиологически верифицированных острых вирусных гепатитов у детей для разработки мер, направленных на повышение качества их диагностики и профилактики.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить этиологическую структуру острых вирусных гепатитов (ОВГ) у детей, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ).
2. Дать эпидемиологическую характеристику ОВГ у детей на основе данных по г. Бишкек.
3. Установить клинические особенности этиологически верифицированных ОВГ в возрастном аспекте, определить исходы болезни.
4. Выявить взаимосвязь изменений биохимических тестов с этиологическим фактором ОВГ и с клиническими признаками болезни.
5. Разработать рекомендации для практического здравоохранения по своевременной диагностике, оптимизации лечения, и профилактике ВГ.

#### **Научная новизна**

❖ Установлено, что среди детей г. Бишкек в основном регистрируется ГА и ГВ, причем, преобладает заболеваемость ГА у детей 1-6 лет, ГВ - у детей 1 года и 7-14 лет, данная тенденция подтверждена и при анализе этиологической и возрастной структуры верифицированных форм ОВГ.

❖ Впервые на примере этиологически подтвержденных форм показано, что тяжесть ОВГ определяется видом возбудителя, при этом ГА у детей, как правило, протекают в легкой и среднетяжелой формах, ГВ могут клинически проявляться в легкой, среднетяжелой, и тяжелой формах, для ГД характерно тяжелое течение.

❖ Впервые выявлена возможность развития энтеральных форм ОВГ у детей первого года жизни (ГА) в гиперэндемичных регионах.

❖ Показано, что клинико-эпидемиологические характеристики ОВГ не могут быть достаточно достоверными критериями этиологической расшифровки болезни, для этого необходимо проведение лабораторной диагностики на маркеры ВГ.

#### **Практическая значимость работы**

❖ Полученные данные являются обоснованием необходимости этиологической расшифровки ОВГ с помощью высокочувствительных тест-систем (ИФА), что даст возможность осуществлять систематическое слежение за состоянием данной инфекции в республике.

❖ Подтверждена необходимость пересмотра показаний к госпитализации детей, больных ОВГ, и расширения возможности лечения их на дому под наблюдением врачей, вследствие наличия легких форм болезни не только при ГА, но и при ГВ.

#### Экономическая значимость полученных результатов

Этиологическая расшифровка позволяет прогнозировать тяжесть гепатита, уменьшить число госпитализированных больных ОВГ и снизить спектр необоснованных назначений при лечении.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Вакцинопрофилактика ВГВ у новорожденных детей и в дальнейшем в течение первой жизни способствует снижению заболеваемости ВГВ у детей раннего возраста.

2. Этиологический фактор играет определяющую роль в формировании тяжелых форм ОВГ у детей. В то же время, как легкие, так и тяжелые формы болезни могут иметь место при различных по этиологии ОВГ.

3. Эпидемиологические данные и клинико-биохимические критерии гепатитов не позволяют абсолютно точно определять этиологический фактор ОВГ, необходимо лабораторное подтверждение (ИФА).

4. Показания для госпитализации больного должны определяться не только этиологическим фактором ОВГ, но и тяжестью проявления болезни.

#### Личный вклад соискателя

Исследования по клинико-эпидемиологической характеристике ОВГ, анализ результатов исследования выполнены лично автором.

#### Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на 5-ом Региональном конгрессе педиатрических обществ тюркоязычных стран (Бишкек, 1999 г.), на Международной конференции по горной медицине (Бишкек, 2001 г.), на Республиканской конференции «Дозорное слежение за вирусными гепатитами» (Бишкек, 2001 г.), на Международном семинаре «Приказ по вирусным гепатитам» (Астана, Казахстан, 2001 г.), на 4-ом съезде эпидемиологов, паразитологов, гигиенистов и инфекционистов (Бишкек, 2002 г.).

По теме диссертации имеется 19 публикаций, в том числе 16 статей, из них 3 статьи опубликованы в научных журналах.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице и состоит из введения, обзора литературы, 6-ти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 220 источников, в том числе 137 иностранных. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 19 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 208 больных острыми вирусными гепатитами (ОВГ) в возрасте от первых месяцев жизни до 14 лет, из них 198 детей были госпитализированы в Республиканскую инфекционную клиническую больницу (РКИБ), а 10 больных первого года жизни, находились на лечении в инфекционном отделении г. Жалал-Абад с диагнозом «вирусный гепатит». Наблюдение проводилось в течение 1997–2000 годов.

Изучение заболеваемости детей ВГ за 1996–2001 гг. проводилось по сплошному методу, путем ретроспективного анализа первичных учетных документов городской санэпидстанции (Гор. СЭС) и ДГСЭН МЗ КР.

Диагноз ОВГ был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов биохимического и серологического исследования сывороток крови.

Для оценки тяжести ОВГ мы использовали общепринятые клинико-лабораторные критерии тяжести: выраженность интоксикации, интенсивность желтухи и ее продолжительность, размеры печени, результаты лабораторных исследований.

Биохимические исследования включали определение уровня общего билирубина, проведение сулемовой и тимоловой проб. По показаниям определяли уровень общего белка и белковых фракций, свертывающей системы крови, холестерина, щелочной фосфатазы. Уровень общего билирубина в сыворотке крови определяли по методу Иендрашика Л. и отражали в ммоль/л. Активность АЛТ, АСТ определяли по методу Райтмана С. – Френкеля С. и выражали в мкат.

При проведении серологических исследований материалом для изучения этиологической структуры явились сыворотки крови от больных ОВГ. Специфическая диагностика ОВГ проводилась в Республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций (НПО "Профилактическая медицина"). Одновременно для подтверждения результатов лабораторных исследований сыворотки крови от больных с тяжелой формой ВГ (n=18) были тестированы в референс-лаборатории Си Ди Си (Центр по контролю и профилактике заболеваний Департамента здравоохранения и социальной защиты США - CDC, Atlanta, USA).

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась в соответствии с компьютерной программой EPI INFO. Проводили вычисления относительных показателей и средних величин; достоверность их разности определялась вычислением критериев Стьюдента: достоверности «t» и вероятности безошибочного прогноза «P».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ материалов официальной регистрации заболеваний ОВГ ДГСЭН МЗ КР за последние 25 лет (1975–2000 гг.) показал, что из известных нозологических форм ОВГ до настоящего времени в Кыргызской Республике регистрируются только ГА и ГВ, другие нозологические формы вирусных гепатитов - ГС, ГД - фактически не регистрируются. Уровень заболеваемости в 1975–2000 гг. колебался в широких пределах – от 1084,6 до 201,6<sup>0</sup>/<sub>1000</sub>.

Для ОВГ были характерны периодические подъемы и спады заболеваемости – в основном за счет энтеральных гепатитов (ГА, ГЕ), тогда как уровень заболеваемости ГВ практически оставался неизменным. Последние периодические подъемы энтеральных гепатитов наблюдались в 1997 (590,3) и 2000 (419,9) гг.

Общая заболеваемость ОВГ в г. Бишкек за анализируемый период (1996–2001 гг.) колебалась от 427,5 до 145,9<sup>0</sup>/<sub>1000</sub>. Наибольшие показатели заболеваемости ОВГ наблюдались в 1997г., а наименьшие – в 1999 г.

Результаты анализа заболеваемости ОВГ у детей в возрасте до 1 года, в возрасте 1–6 лет и 7–14 лет в г. Бишкек (рис. 1) выявил тенденцию роста заболеваемости ОВГ в старших возрастных группах. Так, в 1996 г. преобладала заболеваемость у детей в возрасте 1–6 лет (соответственно 84,0<sup>0</sup>/<sub>100</sub> против 50,6 в возрастной группе 7–14 лет), тогда как в 1997 г. подъем заболеваемости отмечался среди детей в возрасте 7–14 лет (соответственно 277,0<sup>0</sup>/<sub>100</sub> против 174,7<sup>0</sup>/<sub>100</sub> у детей в возрасте 1–6 лет). В 2000г. показатели заболеваемости среди детей старшей возрастной группы составили 48<sup>0</sup>/<sub>100</sub> против 8,0<sup>0</sup>/<sub>100</sub> среди детей 1 – 6 лет и 5,6<sup>0</sup>/<sub>100</sub> среди детей до 1 года.

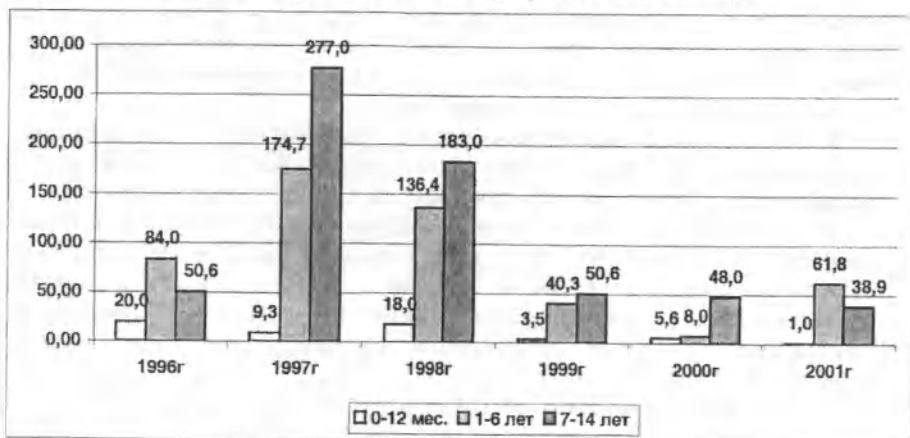


Рис. 1. Заболеваемость ОВГ среди детей в г. Бишкек в 1996–2001 гг. (‰).

Анализ летальности вследствие ОВГ, согласно статистической регистрации гор. СЭС, показал, что в последние годы при спаде уровня

заболеваемости отмечался рост числа летальных исходов (0,05 % в 1996 г. и 0,35 % в 2000 г.).

Этиологическая структура острых вирусных гепатитов у детей в г. Бишкек, как и в других районах республики, была представлена в основном ГА и ГВ. (рис. 2, 3). Оказалось, что наиболее высокие показатели регистрируемой заболеваемости ГА наблюдался в возрастной группе 1–6 лет. Только в 1999 г., во время максимального спада заболеваемости ОВГ, показатели заболеваемости ГА в группе 1–6 лет были ниже, чем в возрастной группе 7–14 лет (3,9<sup>0</sup>/<sub>100</sub> и 4,7<sup>0</sup>/<sub>100</sub> соответственно). Наиболее низкая заболеваемость ГА зарегистрирована у детей в возрасте до 1 года, здесь показатели за наблюдаемый период колебались в пределах 0,1–1,36<sup>0</sup>/<sub>100</sub>.

Анализ статистических данных по заболеваемости ГВ показал, что в отличие от ГА наиболее поражаемой группой при этой инфекции оказались дети первого года жизни. В последние годы наблюдается значительное снижение заболеваемости ГВ среди детей первого года жизни. Если в 1996 г. она составила 1,4<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, то в 1999–2000 гг. 0,2<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. В остальных возрастных группах детей заболеваемость ГВ держалась на относительно постоянном уровне с тенденцией роста в возрастной группе 7–14 лет.

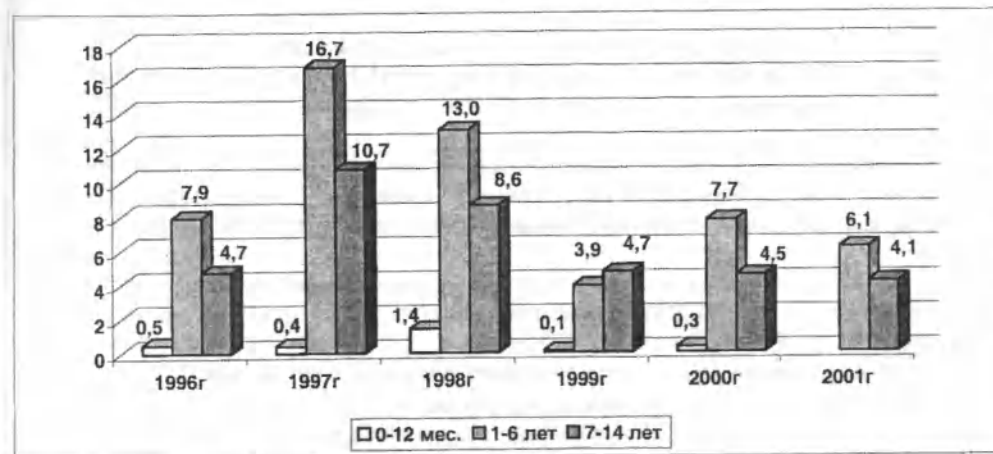


Рис. 2. Заболеваемость ГА в различных возрастных группах по г. Бишкек в 1996–2001 гг. (‰).

Возрастная структура среди госпитализированных в инфекционные отделения детей (198) по г. Бишкек и г. Жалал-Абад (10) была следующей: 1–3 года – 38 детей (19,19%); 4–7 лет–79 (39,90); 8–10 лет–38 (19,19%); 11–14 лет–43 (21,72%). Мальчиков было 114 (54,8%), девочек–94 (45,2%).

Этиологически диагностирован ГА у 56,8%, ГВ – у 38,0%, ГД – у 5,2%.

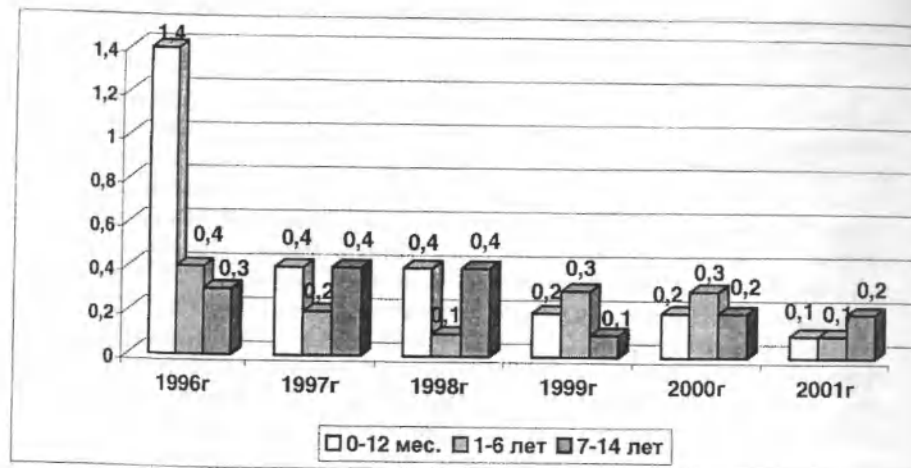


Рис. 3 Заболеваемость ГВ в различных возрастных группах по г. Бишкек в 1996-2001 гг. (‰).

ГА, ГВ и ГД чаще регистрировались среди детей 4-7 лет. Среди больных ГА 60,0% имели контакт с больными ОБГ, в 33,3% случаев очаги этой инфекции находились в семье, а в 67,7% случаев – в организованных коллективах.

Особенностями эпидемиологической характеристики ГВ является наличие разнообразных источников инфекции (парентеральные вмешательства, диагностические манипуляции, санация ротовой полости и т.д.).

ГД был у 11 детей, из них у 9 больных имело место течение острого микст-гепатита В+Д (HDV/HBV-ко-инфекция) и у 2 – острый гепатит Д (HDV/HBV-суперинфекция).

При изучении эпидемиологического анамнеза заболевших ГД нами выявлено, что кроме медицинских манипуляций у двух детей в анамнезе выявлен перенесенный ранее неverified вирусный гепатит.

При определении тяжести ГА легкая форма была диагностирована у 22 (19,0%) пациентов, среднетяжелая – у 84 (71,1%) и тяжелая форма заболевания отмечена у 12 (9,9%) больных.

Начало болезни, как правило, было острым, у всех четко выделялись характерные периоды болезни.

В преджелтушном периоде при всех формах тяжести болезни почти у всех наблюдаемых больных был интоксикационный синдром: повышение температуры отмечалось у 110 больных (90,0%), головная боль – у 91,7%, диспепсические расстройства – у 117 (95,9%), боли в животе у 112 (91,8%) детей.

У больных с легкой формой ГА основными симптомами преджелтушного периода были следующие: повышение температуры тела, головная боль, слабость, снижение аппетита, тошнота, боли в животе. В 22,7% случаев наблюдались катаральные явления в виде насморка, гиперемии зева и у одного больного отмечалась кратковременная артралгия.

Среднетяжелая форма начиналась остро почти у всех больных – у 82 (97,7%) пациентов, развивались симптомы интоксикации, диспепсические расстройства, боли в животе. Реже наблюдались умеренные катаральные явления – у 16 (18,6%) детей, в единичных случаях были боли в суставах, у 10,2% пациентов были необильные носовые кровотечения в течение 1 дня.

Наиболее часто и манифестно характерные симптомы типичной формы ГА выявлены у больных с тяжелой формой болезни и геморрагический синдром отмечен преимущественно в этой группе больных детей.

Длительность симптомов преджелтушного периода у больных с ГА (таблица 1) имела достоверную тенденцию к увеличению при среднетяжелых и тяжелых формах ГА.

Таблица 1

Длительность симптомов в преджелтушном периоде ГА ( в днях)

Симптомы	Легкая форма M ± m (1)	Среднетяжелая форма M ± m (2)	Тяжелая Форма M ± m (3)	P
Повышение температуры тела	2,3±0,2	2,5±0,1	3,0±0,1	P1-2>0,05 P2-3<0,001
Головная боль	2,4±0,1	2,7±0,1	3,0±0,1	P1-2<0,05 P2-3<0,05
Слабость	3,0±0,5	4,4±0,2	4,5±0,5	P1-2<0,01 P2-3>0,05
Снижение аппетита	2,9±0,1	3,3±0,1	3,8±0,1	P1-2<0,05 P2-3<0,001
Тошнота	2,5±0,1	3,0±0,1	3,6±0,3	P1-2<0,001 P2-3>0,05
Рвота	1,4±0,1	1,7±0,1	3,0±0,3	P1-2<0,05 P2-3<0,001
Боли в животе	3,2±0,2	3,4±0,1	4,1±0,3	P1-2>0,05 P2-3<0,05
Катаральные явления	3,7±0,7	3,9±0,4	5,0±0,1	P1-2>0,05 P2-3<0,01
Носовое кровотечение		1,0±0,1	1,4±0,2	P2-3>0,05

С началом желтушного периода ГА в большинстве случаев наблюдалось улучшение общего состояния больных: уменьшались симптомы интоксикации и диспепсические расстройства. Следует отметить, что улучшение самочувствия больных отмечалось спустя 2-3 дня после появления желтухи. В течение 3,0±0,1 дня сохранялись тошнота, температура, рвота. В то же время такие симптомы, как слабость, снижение

аппетита, боли в животе, катаральные явления в желтушном периоде у обследуемых нами больных ГА не были зафиксированы (рис. 4).



Рис. 4. Частота симптомов желтушного периода ГА при различных формах тяжести заболевания

У больных с легкой формой ГА с появлением желтухи исчезали практически все симптомы интоксикации, и только у 18,2% детей отмечалась тошнота в течение  $2,5 \pm 0,1$  дня желтушного периода. Желтуха у всех больных была слабовыраженной, болезненная печень выступала на 1,5–2,0 см из-под края реберной дуги. Спленомегалия ни у одного из наблюдаемых больных с легкой формой ГА не отмечена. Желтуха сохранялась  $7,9 \pm 0,5$  дня.

При среднетяжелой форме ГА с появлением желтухи общее состояние также улучшалось, но у 77 (88,5%) детей сохранялась тошнота, рвота – у 44 (50,0%), носовые кровотечения – у 18 (20,4%), кожный зуд – у 16 (18,6%) и анорексия – у 8 (9,3%) больных.

Тяжелая форма ГА у 11 (91,7%) больных начиналась остро с повышением температуры. Часто тяжесть состояния не была обусловлена отягощенным преморбидным фоном или сопутствующим заболеванием. Желтуха у всех больных была интенсивной, и в 41,7% случаев она сопровождалась кожным зудом. У всех больных была тошнота ( $4,6 \pm 0,4$  дня), рвота ( $3,6 \pm 0,4$  дня), причем у одного из них была рвота "кофейной гущей" в течение 2 дней. Нарушение сна наблюдалось в течение  $3,0 \pm 0,3$  дня и анорексия в течение  $2,6 \pm 0,6$  дня. Печень увеличивалась на 3,0–3,5 см, была болезненной, мягкоэластичной консистенции. Спленомегалия отмечалась у 4 больных.

Продолжительность желтушного периода была длительной и составляла  $17,1 \pm 3,3$  дня. При тяжелых формах болезни отмечались предвестники неблагоприятного течения болезни: нарушение сна, анорексия, носовое кровотечение.

Длительность клинических симптомов при ГА в желтушном периоде (в днях) и степень изменений биохимических показателей

Симптомы	Легкая форма M ± m (1)	Среднетяжелая форма M ± m (2)	Тяжелая форма M ± m (3)	P
Повышение температуры	$2,0 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2$	P1-2 < 0,001 P2-3 < 0,05
Анорексия		$1,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,6$	P2-3 < 0,05
Тошнота	$2,5 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,4$	P1-2 < 0,01 P2-3 < 0,001
Рвота	$1,4 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,4$	P1-2 < 0,05 P2-3 < 0,001
Нарушение сна		$1,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,3$	P2-3 < 0,001
Зуд кожи		$3,8 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,6$	P2-3 < 0,05
Носовое кровотечение		$1,0 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	P2-3 < 0,05
Длительность желтухи	$7,9 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,8$	$17,1 \pm 3,3$	P1-2 > 0,05 P2-3 < 0,05
АЛТ	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,5$	P1-2 > 0,05 P2-3 > 0,05
Общий билирубин	$42,8 \pm 13,2$	$61,1 \pm 10,2$	$120,0 \pm 12,7$	P1-2 > 0,05 P2-3 < 0,001
Тимоловая проба	$8,3 \pm 3,7$	$10,3 \pm 2,9$	$14,9 \pm 3,1$	P1-2 > 0,05 P2-3 > 0,05
Сулемовая проба	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	P1-2 > 0,05 P2-3 > 0,05
Протромбиновый индекс	$72,0 \pm 0,1$	$79,5 \pm 2,1$	$61,3 \pm 9,5$	P1-2 < 0,001 P2-3 > 0,05
Общий белок		$82,0 \pm 0,1$	$66,6 \pm 5,3$	P2-3 < 0,01

Выявлены достоверные различия (таблица 2) длительности симптомов интоксикации (температура, анорексия, нарушение сна, тошнота, рвота) и желтушности кожи и слизистых, а также нарушения белкового обмена (протромбиновый индекс и общий белок крови) в зависимости от тяжести болезни.

Анализ динамики содержания общего билирубина в сыворотке крови показал, что он составлял в среднем  $59,0 \pm 3,3$  ммоль/л, спустя 10 дней уровень общего билирубина оставался высоким и почти в 2 раза превышал норму, в среднем составляя  $40,4 \pm 10,3$  ммоль/л. Нормализация уровня общего билирубина у больных с тяжелой формой была отмечена нами на 30 день желтушного периода ГА. Гиперлатемия прослеживалась на протяжении всего периода заболевания, составляя на момент госпитализации  $1,3 \pm 0,1$



мкат. Незначительное снижение активности АЛТ наблюдалось у части больных с тяжелой формой болезни на 10 день с момента госпитализации и сохранялось еще в течение 10 дней выше нормы ( $0,7 \pm 0,2$  мкат), наряду с гипербилирубинемией. Сулемовая проба на протяжении всего периода болезни изменялась незначительно. В то же время тимоловая проба оставалась стабильно высокой, достигая максимального показателя у больных с тяжелой формой ГА на 20 день с момента госпитализации, составляя  $14,9 \pm 2,7$  ед., а к моменту выписки превышала норму в 2 раза.

Для группы больных с тяжелой формой ГА по показаниям были проведены дополнительные лабораторные исследования: определялся протромбиновый индекс, который составил  $59,0 \pm 1,0\%$ , и общий белок –  $62,0 \pm 3,3$  г/л.

Продолжительность желтушного периода ГА в среднем составляла  $10,5 \pm 1,0$  день. Быстрая положительная динамика, благоприятный исход болезни у большинства больных ГА свидетельствуют о возможности наблюдения и лечения больных с легкой формой ВГА в домашних условиях.

Однако у 18 (20,4%) детей в группе больных со среднетяжелой формой ГА отмечалось клинико-ферментативное обострение, и они были повторно госпитализированы через 10 дней после выписки. Среди них 77,8% были дети старшего школьного возраста и преобладали мальчики – 13. У всех было чувство тяжести в правом подреберье, утомляемость, умеренная гепатомегалия, снижение аппетита – в 11 (61,1%) случаях, тошнота – в 10 (55,5%) случаях, рвота – в 8 (44,4%) случаях, боли в животе – у 9 (50,0%) больных.

При катамнестическом наблюдении этих 18 больных через 3 месяца у 13 из них была выявлена дискинезия желчевыводящих путей, у 5 больных заболевание приняло затяжной характер, и лабораторные показатели нормализовались только через 3 месяца. У этих больных не удалось выявить маркеры парентеральных гепатитов, которые могли бы объяснить причину подобного течения болезни.

Отдельная сравнительная характеристика течения ГА у детей в возрасте 1 года с больными детьми ГА 2-3-летнего возраста проведена из-за того, что ГА считался не характерной инфекцией для детей раннего возраста. У 50% больных в возрасте одного года преморбидный фон был отягощен анемией. У 1 больного этой возрастной группы помимо интоксикации наблюдались носовые кровотечения. Заболевание протекало в основном в легкой форме у 9 больных, и только у одного больного – в тяжелой форме.

Длительность симптомов в желтушном периоде у детей первого года жизни была не больше, чем у детей 2-3-летнего возраста, особых достоверных различий мы не выявили ( $P > 0,05$ ).

При проведении биохимических исследований крови установлено, что независимо от тяжести болезни у детей этой возрастной группы сдвиги лабораторных показателей не были выражены: уровень общего билирубина не превышал  $42,5 \pm 4,3$  ммоль/л за счет прямого билирубина  $22,4 \pm 3,0$  ммоль/л;

тимоловая проба была умеренно повышенной – до  $6,5 \pm 0,5$  ед., АЛТ составляла в среднем  $1,6 \pm 0,3$  мкат.

При тяжелой форме ГА лишь у одного ребенка отмечалось снижение протромбинового индекса до 45,0% и общего белка – до 45,0 г/л.

Нормализация клинико-биохимических показателей происходила через 5-6 дней от начала желтушного периода. Все больные получали базисную терапию и были выписаны с наступлением выздоровления. Больные в стационаре находились в среднем  $7,2 \pm 0,6$  дня, хотя, учитывая возраст детей (1 год), проживание в сельской местности, нельзя исключить факты ранней выписки больных по настоянию их родителей.

Клинические особенности ГВ изучены при наблюдении 79 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Из них в возрасте 1–5 лет – 26 детей (33%); 6–10 лет – 33 ребенка (41,7%) и 11–15 лет – 20 (25,3 %) детей; преобладали мальчики – 48 (60,8%).

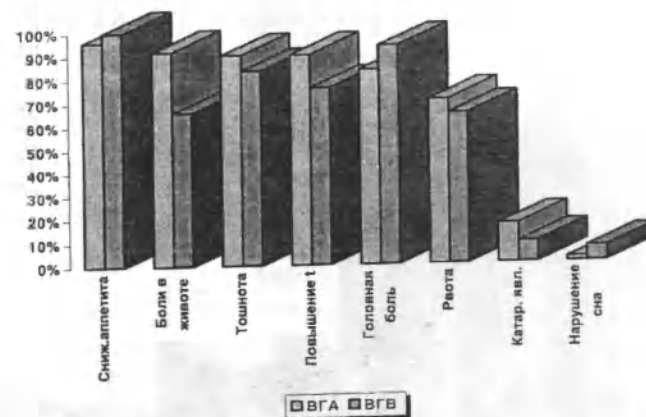


Рис. 4. Характеристика преджелтушного периода ГВ в сравнении с ГА

Основные симптомы ГВ в начальном, или преджелтушном, периоде были те же, которые наблюдались у больных ГА. Однако, головная боль была отмечена чаще, чем у больных ГА ( $97,7 \pm 1,6$  и  $83,5 \pm 3,4$   $P < 0,001$ ), а боли в животе ( $65,8 \pm 5,8$  и  $91,8 \pm 2,5$   $P < 0,001$ ) и повышение  $t^\circ$  тела ( $76,0 \pm 4,8/90,0 \pm 2,7$   $P < 0,01$ ) достоверно реже наблюдались при ГВ. В среднем длительность преджелтушного периода составила  $6,3 \pm 0,3$  дня. Достоверное различие выявлено в длительности интоксикации, болей в суставах уже в преджелтушном периоде у больных ГВ. В то же время катаральные явления при ГВ были кратковременны (таблица 3).

Таблица 3  
Длительность симптомов при ГА и ГВ в преджелтушном периоде (в днях)

Клинические симптомы	ГА	ГВ	P
	Длительность симптомов M ± m	Длительность симптомов M ± m	
Повышение температуры тела	2,5±0,1	2,8±0,1	P< 0,05
Головная боль	2,7±0,1	3,2±0,1	P<0,001
Слабость	4,3±0,2	3,8±0,1	P<0,05
Снижение аппетита	3,3±0,1	4,2±0,2	P<0,001
Тошнота	3,02±0,1	4,1±0,2	P<0,001
Рвота	1,8±0,1	3,6±0,2	P<0,001
Боли в животе	3,4±0,1	2,4±0,1	P<0,001
Катаральные явления	3,9±0,3	2,7±0,5	P<0,05
Нарушение сна	1,5±0,3	4,1±0,5	P<0,001
Боли в суставах	2,0±0,1	4,3±0,3	P<0,05

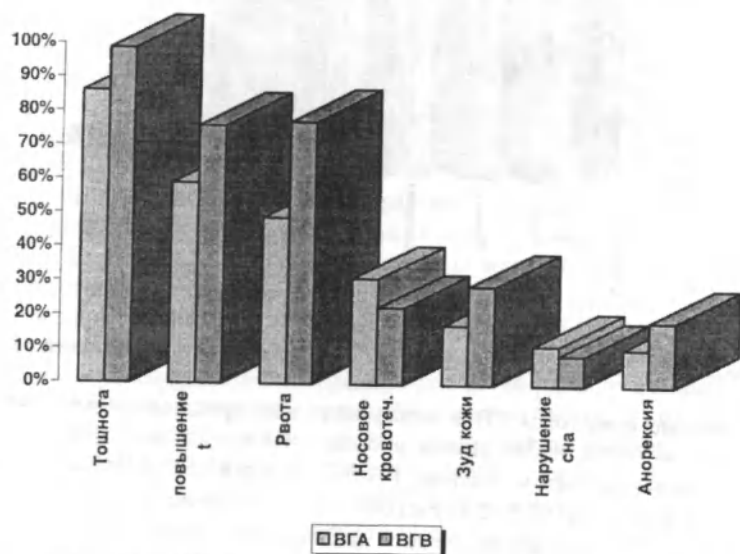


Рис. 5. Частота симптомов в желтушном периоде при ГВ в сравнении с ГА

Симптомы, характерные для желтушного периода ОВГ, достоверно чаще встречались при ГВ по сравнению с ГА: тошнота - 98,7±1,2 и 86,0±3,1, P<0,001, повышение температуры тела 76,0±4,8 и 59,0±4,5, P<0,01, рвота - 77,2±4,7 и 48,8±4,6, P<0,001, зуд кожи - 29,1±5,1 и 17,5±3,4, P<0,05. В то же

время не наблюдалось различий в частоте носовых кровотечений и нарушений сна. По-видимому, это связано не только с тяжестью парентеральных гепатитов, но и с поверхностным расположением сосудов и легкой ранимостью слизистых носа у детей.

Выраженность желтухи у детей, больных ГВ, была слабой у 21 (26%), умеренной - у 47 (60,0%) и достоверно чаще выраженной - у 11 (14,0%) по сравнению с ГА (14,0±3,9 и 2,5±1,4, P<0,01).

Таблица 4  
Длительность симптомов болезни при ГА и ГВ в желтушном периоде (в днях) и степень изменений биохимических показателей

Клинические симптомы	ГА	ГВ	P
	Длительность симптомов (M ± m)	Длительность симптомов (M ± m)	
Повышение температуры тела	2,6±0,1	2,8±0,1	P> 0,05
Тошнота	3,0±0,1	3,7±0,3	P<0,05
Рвота	2,0±0,1	2,5±0,2	P<0,05
Анорексия	2,0±0,3	2,2±0,2	P>0,05
Зуд кожи	4,2±0,3	7,1±0,8	P<0,001
Нарушение сна	3,0±0,2	3,14±0,5	P>0,05
Желтуха	10,0±1,0	13,2±1,4	P>0,05
Носовое кровотечение	1,5±0,1	2,0±0,2	P<0,05
АЛТ	1,2±0,1	1,51±0,1	P>0,05
Общий билирубин	58,0±3,2	80,1±7,3	P<0,01
Сулемовая проба	1,6±0,1	1,5±0,1	P>0,05
Тимоловая проба	25,2±3,0	7,2±0,4	P<0,001
Щелочная фосфатаза	10,0±0,1	13,0±0,5	P<0,001
Остаточный азот	14,5±3,5	12,0±3,0	P>0,05
Общий белок	70,8±3,8	66,4±3,8	P>0,05
Протромбиновый индекс	62,7±3,0	60,7±2,6	P>0,05

Достоверно дольше (P<0,05) при ГВ были диспептические явления, зуд кожи, носовое кровотечение, а также был выше уровень общего билирубина (таблица 4).

Гепатомегалия наблюдалась у всех обследованных больных: край печени выступал на 0,5-1,5 см из-под реберной дуги у 30 (38,5%) больных, на 2,0-3,0 см - у 33 (42,3%), на 3,5-5,0 см - у 13 (16,7%) и более чем на 5 см - у 2 (2,6%) больных. Более чем у половины детей (51,3%) печень была болезненной при пальпации и по консистенции чаще всего была мягковатой, а у 35 (45,0%) больных печень была плотно-эластичной. Спленомегалия

наблюдалась у 6 (7,7%) больных, выступала ниже реберной дуги на 1,5–2,0 см.

В динамике, через 10 дней с момента госпитализации у 12 (15,4%) пациентов все еще сохранялся высокий уровень общего билирубина, и он составлял в среднем  $149,6 \pm 20,4$  ммоль/л. Только у 10 (12,5%) детей общий билирубин был увеличен в 2 и более раз (от 41 до 79 ммоль/л), у 39 детей (50,0%) – был близок к норме. Даже через 20 дней со времени госпитализации уровень общего билирубина все еще оставался достаточно высоким и превышал 100,0 ммоль/л у 70,8% больных.

Активность АЛТ в крови в среднем составляла  $1,2 \pm 0,1$  мкат и оставалась повышенной на протяжении всего острого периода заболевания (через 10 дней АЛТ в среднем составляла  $0,7 \pm 0,1$  мкат, через 20 дней –  $0,5 \pm 0,1$  мкат, через 30 дней –  $0,4 \pm 0,1$  мкат, и при выписке –  $0,5 \pm 0,1$  мкат).

Сулемовая проба в динамике не изменялась, как и при ГА, только у 12 детей ко времени выписки показатель сулемовой пробы был ниже нормы и в среднем составлял  $1,6 \pm 0,1$  мл.

Тимоловая проба на протяжении всего заболевания незначительно превышала норму и составляла в среднем при поступлении больных в стационар  $7,23 \pm 0,4$  ед, а на момент выписки –  $6,0 \pm 0,2$  ед. Это является характерным отличием от ГА, где тимоловая проба в среднем составляла  $25,2 \pm 3,0$  и была достоверно выше, почти в 4 раза, этого показателя при ГВ.

Общий белок у больных с тяжелой формой ГВ незначительно снижался, протромбиновый индекс в среднем составлял  $60,7 \pm 2,6\%$ .

Все больные с ГВ были обследованы на наличие в сыворотке крови маркеров ВГ. У 55 (69,6%) детей в крови был обнаружен НВсAg. Обнаружение НВсAg в сыворотке крови у 1 больного указывало на высокую степень инфекционности и этот больной представлял в эпидемиологическом отношении особую опасность. Обнаружение в сыворотке крови у 33 (41,7%) больных ГВ анти-НВсIgM однозначно свидетельствовало о том, что у этих детей имеет место течение также острой формы ГВ.

При анализе тяжести ГВ в легкой форме наблюдался у 15 (19,0%) больных, у детей в возрасте 3 и 6 лет, в среднетяжелой форме у 62,3% детей до 10 лет, в тяжелой форме – у 13,9% среди детей 2-6 лет.

Преджелтушный период у больных с легкой формой ГВ, как правило, характеризовался постепенным началом заболевания, и лишь у 4 (26,7%) детей мы наблюдали острое начало болезни. При сравнении с преджелтушным периодом ГА такой же по тяжести форме болезни оказалось, что при одинаковой тяжести болезни регистрируется достоверное ( $P < 0,05$ ) преобладание частоты и длительности симптомов интоксикации, длительности болей в животе и в суставах у больных с ГВ легкой формы, в отличие от больных ГА. Подобно этому основные симптомы среднетяжелой формы ГВ в преджелтушном периоде сохранялись достоверно дольше, чем при среднетяжелой форме ГА (таблица 5).

Длительность симптомов при среднетяжелой форме ГВ и ГА в преджелтушном периоде (в днях)

Симптомы	ГВ	ГА	P
Температура тела	$2,9 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$P < 0,01$
Головная боль	$3,3 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$P < 0,001$
Снижение аппетита	$4,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1$	$P < 0,001$
Тошнота	$3,6 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$	$P < 0,01$
Рвота	$4,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,1$	$P < 0,001$
Нарушение сна	$2,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,2$	$P > 0,05$
Боли в суставах	$4,7 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,1$	$P < 0,001$
Зуд кожи	$6,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$P < 0,001$
Длительность преджелтушного периода	$6,3 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,1$	$P < 0,05$

Клинические проявления преджелтушного периода у больных с тяжелой формой ГВ достоверно не отличались по тяжести таковых в преджелтушном периоде аналогичной формы ГА.

Продолжительность преджелтушного периода при тяжелой форме ГВ составляла в среднем  $6,1 \pm 1,1$  дня. Чем старше ребенок, тем больше он способен предъявлять субъективные ощущения (жалобы), тем дольше ( $r = +0,33$ ) регистрируются сроки преджелтушного периода, который коррелирует с показателями трансаминазы ( $r = +0,4$ ).

С началом желтушного периода наблюдалось усиление симптомов интоксикации даже у больных с легкой формой ГВ. Желтушный период при легкой форме ГВ характеризовался усилением диспепсических расстройств (тошнота, рвота), на протяжении  $2,4 \pm 0,2$  дней у части больных держалась субфебрильная температура, а у 3 больных, несмотря на легкую форму ГВ, отмечались незначительные носовые кровотечения в течение 2 дней. Эти показатели при ГА были достоверно ниже. Желтуха была слабовыраженной и умеренной. Получены достоверные различия в сроках пребывания в стационаре. Возможно, фактором более длительного пребывания в стационаре больных с легкой формой ГВ послужили выделение маркеров этого гепатита и традиционная установка врачей на возможность неблагоприятного течения гепатита этой этиологии.

Генатомегалия отмечалась у всех больных. Спленомегалию мы не обнаружили ни у одного больного.

Анализ результатов биохимических показателей крови позволил установить, что у детей, больных легкой формой ГВ, уровень общего билирубина увеличивался в 3 раза ( $63,2 \pm 10,7$  ммоль/л). Показатели АСТ и АЛТ при поступлении детей в стационар были высокими – в среднем  $0,8 \pm 0,1 / 1,06 \pm 0,1$  мкат. Сулемовая проба на протяжении острого периода заболевания была в норме.

Среднетяжелая форма ГВ преобладала и была зарегистрирована у 53 детей, в основном до 10 лет, мальчиков среди них было 62,3 %.

Желтушный период при среднетяжелых формах ГВ характеризовался тем, что рвота при ГВ была более продолжительной, чем при ГА, составляя  $2,4 \pm 0,2$  и  $1,7 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ). Анорексия при ГВ держалась на протяжении в среднем  $2,2 \pm 0,2$  дня и сохранялась достоверно дольше, чем при ГА –  $1,7 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ).

Длительность желтухи при ГВ ( $13,2 \pm 7$  дня) достоверно превышала таковую при ГА ( $5,7 \pm 0,5$  дня;  $P < 0,001$ ).

Таблица 6

**Клинико-лабораторные симптомы при среднетяжелой форме желтушного периода ГВ и ГА (в днях) и степень изменений биохимических показателей**

Симптомы	ГВ	ГА	P
Температура тела	$2,8 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$	$P > 0,05$
Рвота	$2,4 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$P < 0,001$
Анорексия	$2,2 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$P < 0,05$
Носовые кровотечения	$2,0 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,1$	$P > 0,05$
Длительность желтухи	$13,2 \pm 1,7$	$5,7 \pm 0,5$	$P < 0,001$
Увеличение печени (см ниже реберной дуги)	2,2	2,1	
	2,6	2,5	
	2,8	2,9	
АСТ	$0,5 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,01$	$P < 0,01$
АЛТ	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,01$	$P > 0,05$
Общий билирубин	$71,4 \pm 7,1$	$59,9 \pm 3,6$	$P > 0,05$
Сулемовая проба	$1,9 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,8$	$P > 0,05$
Тимоловая проба	$6,9 \pm 0,5$	$10,2 \pm 0,6$	$P < 0,001$

Мы констатировали умеренную желтушность кожи и слизистых у 34 (68,0%) больных, у 12 (24,0 %) больных – слабую желтуху и выраженную – у 4 (8,0 %) больных. Продолжительность желтушного периода при среднетяжелой форме ГВ составляла  $13,2 \pm 1,7$  дня.

Печень была увеличена у всех наблюдаемых больных и выступала ниже реберной дуги на  $2,2-2,5-2,8$  см, у большинства больных при пальпации она была болезненной и мягковатой. Увеличения селезенки в этой группе больных мы не обнаружили.

Содержание общего билирубина в сыворотке крови строго коррелировало с тяжестью заболевания, с продолжительностью симптомов интоксикации ( $r = +0,85$ ), температурой ( $r = +0,98$ ), рвотой ( $r = +0,33$ ), зудом ( $r = 0,6$ ), носовым кровотечением ( $r = +0,52$ ).

Среди наблюдаемых больных активность АЛТ была повышена во всех пробах сыворотки, взятых в момент госпитализации, через 10, 20 дней и при

выписке больных, составляя соответственно  $1,2 \pm 0,03$  мкат,  $0,6 \pm 0,07$  мкат,  $0,5 \pm 0,1$  и  $0,4 \pm 0,2$  мкат.

Сулемовая проба не изменялась в течение всего периода заболевания. В то же время тимоловая проба оставалась повышенной на протяжении всего заболевания, составляя  $7,0 \pm 0,5$  ед. на момент выписки. Это свидетельствует о неспецифичности тимоловой пробы, так как она может изменяться при ГА, при ГВ и других заболеваниях.

Желтушный период при тяжелой форме ГВ длился в среднем  $23,2 \pm 5,0$  дней, и с появлением желтухи у всех детей сохранялись и даже нарастали симптомы интоксикации. Тошнота держалась в течение одной недели, рвота –  $3,6 \pm 0,4$  дня. У 6 (54,5%) больных была выражена анорексия до 3 дней, у большинства больных отмечались интенсивная желтуха, зуд, геморрагический синдром, увеличение печени на  $2,3-3,0-3,2$  см, а увеличение селезенки было у 8 (72,7 %) больных.

Билирубин составлял в среднем  $143 \pm 30,8$  ммоль/л, в динамике через 10 дней повышался до  $153,7 \pm 31,0$  ммоль/л, через 20 дней был на уровне  $94,5 \pm 26,0$  ммоль/л. и снижался до нормы через 1 месяц. В динамике течения ГВ чаще прослеживалась гипералатемия ( $1,2 \pm 0,1$  мкат), которая к моменту выписки еще составляла  $0,5 \pm 0,02$  мкат.

На протяжении всего периода заболевания прослеживалось умеренное повышение тимоловой пробы: от  $7,0 \pm 0,7$  ед. при поступлении, до  $8,5 \pm 0,4$ ;  $8,3 \pm 0,4$  и  $8,0 \pm 2,1$  ед. через 10, 20, 30 дней от момента госпитализации. При выписке больных из стационара тимоловая проба составляла  $6,0 \pm 0,2$  ед.

Общий белок и протромбиновый индекс были снижены, особенно протромбиновый индекс, составивший в среднем в динамике:  $71,1 \pm 4,5$  г/л и  $58,3 \pm 4,6\%$ .

Больные с тяжелой формой ГВ находились в стационаре в среднем  $28,8 \pm 4,5$  дня. У 6 (54,5%) детей мы отметили клинико-лабораторное выздоровление, у 4 (36,3%) детей – клинико-лабораторное улучшение, из них у 2 больных билирубин был повышен в 2 и более раз, а у 2 детей оставалась гипералатемия. При диспансерном наблюдении через 10 дней у этих детей лабораторные показатели нормализовались. Один ребенок на 5 день болезни умер от развившейся острой печеночной энцефалопатии на фоне фульминантной формы ГВ.

У больных с ГД зафиксировано острое начало болезни и тяжелая форма у большинства больных. Клинические симптомы ГД по частоте выявления не отличались от таковых при тяжелой форме ГВ ( $P > 0,05$ ).

Ведущими синдромами ГД были в преджелтушном периоде интоксикационный и диспепсический. Нарушение сна при ГД сохранялось более длительный срок, чем при ГА ( $3,0 \pm 0,3$  и  $6,0 \pm 0,1$ ;  $P < 0,001$ ). Тошнота достоверно дольше держалась при ГД, чем при ГВ и ГА ( $4,6 \pm 0,4$  и  $3,3 \pm 0,1$  дня;  $P < 0,001$ ,  $4,6 \pm 0,4$  и  $3,6 \pm 0,3$ ;  $P < 0,05$ ) соответственно. Носовое кровотечение при ГД сохранялось более длительный срок, чем при ГВ и ГА –  $2,5 \pm 0,5$  и  $1,0 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,01$ );  $2,5 \pm 0,5$  и  $1,4 \pm 0,5$  ( $P < 0,05$ ) соответственно.

Средняя продолжительность преджелтушного периода ГД составляла  $6,1 \pm 0,7$  дня.

С появлением желтухи, которая часто была выраженной (у 9 из 11), состояние больных ГД ухудшалось в основном за счет неуклонно нарастающих симптомов интоксикации.

В желтушном периоде ГД тошнота сохранялась дольше, чем при ГВ –  $7,2 \pm 1,7$  и  $6,2 \pm 1,4$  дня ( $P > 0,05$ ), несмотря на то, что желтуха была более выраженной при ГД, чем при ГА и ГВ ( $P < 0,001$ ). Зуд кожи при ГД также отмечался дольше, чем при ГА ( $8,5 \pm 1,5$  и  $5,4 \pm 0,6$  дней;  $P < 0,05$ ). у больных с ГВ зуд сохранялся столько же, что и у больных с ГД –  $9,0 \pm 2,0$  и  $8,5 \pm 1,5$  дня ( $P > 0,05$ ). Необходимо подчеркнуть, что в желтушном периоде у всех больных ГД отмечался геморрагический синдром в виде носовых кровотечений в течение  $2,5 \pm 0,5$  дня. Такие симптомы, как тошнота и рвота, продолжались в желтушном периоде еще в течение 5–7 дней.

Длительность пребывания в стационаре больных ГД была дольше, чем при ГВ и составляла  $28,8 \pm 5,9$  дней.

Анализ результатов лабораторных исследований не позволил выявить существенную разницу активности АСТ при ГВ и ГД ( $0,8 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,1$  мкат;  $P > 0,05$ ). Активность АЛТ сохранялась на протяжении всего периода заболевания и нормализовалась лишь ко времени выписки больных из стационара. Подобная динамика активности АЛТ наблюдалась и у больных с ГВ.

Особый интерес представляет повышение тимоловой пробы при ГД в сравнении с ГВ –  $13,1 \pm 2,8$  и  $7,1 \pm 0,7$  ед. ( $P < 0,05$ ). Эти изменения тимоловой пробы при ГД подобны показателям энтеральных гепатитов. Тимоловая проба у больных с ГД была высокой и достоверно ( $P < 0,05$ ) отличалась от ее показателей у больных с ГВ.

Уровень общего билирубина у больных с ГД при поступлении был выше, чем у больных с ГВ и достигал максимума на 10 день пребывания больных в стационаре. Однако достоверного отличия мы не выявили.

При сравнительной характеристике течения ГД при развитии его как супер- и ко-инфекции, оказалось, что при суперинфекции ГД неуклонно нарастали симптомы интоксикации, желтуха на фоне уменьшения размеров печени. Суперинфекция ГД осложнилась у обоих больных развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ), которая закончилась летальным исходом у одного больного. В другом случае отмечалось прогрессирующее течение болезни с переходом в хронический гепатит.

При ко-инфекции ГД, характерное для ГД волнообразное течение желтушного периода с клинико-ферментативным обострением наблюдалось лишь у трех больных. В большинстве случаев у больных с ко-инфекцией ГД не выявили волнообразного течения болезни, что считалось характерным для ГД, а отмечали непрерывно нарастающие признаки тяжелой формы острого гепатита, затрудняющие клиническую диагностику и отличие от ГВ. Эти результаты подтверждают необходимость лабораторного уточнения этиологического фактора гепатитов, т.е. верифицирования острых гепатитов.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ статистических данных регистрируемой заболеваемости ОВГ в г. Бишкек позволил установить, что основным поражаемым контингентом являются дети до 10 лет. Регистрируются ГА и ГВ. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГА отмечаются у детей в возрасте 1 – 6 лет, ГВ у 1 года жизни и с 2001 года в возрастной группе 7 – 14 лет. При этом в последние годы наблюдается снижение заболеваемости ГВ среди детей от 0 до 6 лет.
2. Установлено, в результате исследований по лабораторному подтверждению этиологии ОВГ в г. Бишкек, что доля ГА у детей составляет 56,8%, ГВ – 38,0% и ГД – 5,2%. В гиперэндемичном регионе (г. Джалал-Абад) этиологически подтверждено 10 случаев ГА у детей первого года жизни. Преобладающим фактором риска заражения ГА является контакт в очаге (60%), ГВ – парентеральные манипуляции (60%).
3. Тяжесть течения ОВГ определяется этиологическим агентом, нарушение режима и диеты способствует клинико-ферментативному обострению и затяжному течению гепатита. Тяжесть проявлений ОВГ, в частности симптомы интоксикации, коррелируют с уровнем билирубина ( $r = +0,33 - 0,98$ ), что позволяет считать его основным лабораторным критерием определения тяжести болезни.
4. ГА регистрируется как у детей раннего возраста, так и у детей старшего возраста, проявляется в основном в среднетяжелой форме, но не исключается вероятность развития тяжелых форм болезни, вплоть до летальных исходов, что в прежние годы считалось не характерным.
5. ГВ может протекать в разных по тяжести клинических формах, но длительность симптомов интоксикации в преджелтушном и в желтушном периодах при ГВ достоверно более выражена, чем при ГА.
6. ГД протекает остро, как правило, в тяжелой форме, волнообразно с клинико-лабораторным обострением, или непрерывно, поэтому лишь выявление маркеров ГД гарантирует принятие своевременных мер по предотвращению неблагоприятного исхода болезни.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проводить регулярный мониторинг этиологической структуры ОВГ в республике на основе лабораторной верификации его форм с помощью высокочувствительных тест-систем.
2. Показания к госпитализации детей с ОВГ в инфекционное отделение:
  - 2.1 дети первого года жизни;
  - 2.2 дети, больные ГА тяжелой формы;
  - 2.3 дети, больные ГВ при среднетяжелом и тяжелом течении болезни.
  - 2.4 все больные ГД.
3. Учитывая возможность затяжного и хронического течения ГВ и ГД, рекомендуется диспансерное наблюдение больных и по показаниям – противовирусная терапия.

### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов у детей // Актуальные вопросы физиологии, морфологии, экспериментальной и клинической морфологии организма в климато-географических условиях Кыргызстана: Сб. науч. статей, посвященный 5-летию образования мед. факультета КРСУ. – Бишкек, 1998. – С. 343-346. (соавт.: А.А. Туратбекова)
2. Парентеральные гепатиты у детей // Актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии, акушерства и гинекологии: Сб. науч. трудов. – Бишкек, 1998. – С. 197-199. (соавт.: А.А. Туратбекова, Н.И. Бирюкова, О.Н. Будник и др.)
3. Клинико-эпидемиологические особенности течения вирусных гепатитов с парантеральным путем передачи // Сб. тезисов 5 Международной конференции студентов и молодых ученых стран Центральной Азии, Казахстана и России. – Бишкек, 1999. – С. 51. (соавт.: О.Н. Будник, Т.С. Симоненко)
4. Влияние внутрибольничной ОРИ на течение вирусного гепатита А у детей // Вопросы клинической и экспериментальной физиологии: Сб. статей преподавателей и сотрудников КРСУ и КГМА. – Бишкек, 1999. – С. 105-108. (соавт.: Р.М. Кадырова, А.А. Туратбекова, У.Б. Мусаева)
5. Острый вирусный гепатит В у детей // Вопросы клинической и экспериментальной физиологии: Сб. статей преподавателей и сотрудников КРСУ и КГМА. – Бишкек, 1999. – С. 123-126. (соавт.: А.А. Туратбекова, Т.Э. Кучук)
6. Etiology of acute and chronic viral hepatitis in children in Bishkek // V Regional congress of pediatric societies of Turkish speaking countries. – Bishkek, 1999. – P. 60 (Abstracts). (R.K. Usmanov, T.E. Kuchuk, V.M. Glinenko et al.)
7. Specificity of viral hepatitis with parenteral mechanism of infection in children // V Regional congress of pediatric societies of Turkish speaking countries. – Bishkek, 1999. – P. 60 (Abstracts). (R.M. Kadyrova, A.A. Turatbekova, R.K. Usmanov)
8. Тяжелые формы вирусных гепатитов у детей // Изучение физиологии, морфологии и патологии человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана: Сб. науч. трудов. – Бишкек, 2000. – С. 107-111. (соавт.: А.А. Туратбекова, Р.М. Кадырова, М.О. Фаворов и др.)
9. Особенности течения вирусного гепатита А у детей // Окружающая среда и здоровье человека: Сб. науч. трудов. – Бишкек, 2000. – Т. 8. – С. 191-196. (соавт.: А.А. Туратбекова, Р.К. Усманов, М.О. Фаворов и др.)
10. Затянувшиеся формы вирусного гепатита А у детей // Современная медицина на рубеже XX-XXI веков: Сб. науч. трудов / КГМА. – Бишкек, 2000. – С. 496-500. (соавт.: А.А. Туратбекова, Р.М. Кадырова, Р.К. Усманов и др.)

11. Вирусные гепатиты В и Д у детей с нарушением состояния // Современная медицина на рубеже XX-XXI веков: Сб. науч. трудов / КГМА. – Бишкек, 2000. – С. 504-511. (соавт.: С.Т. Тобокалова, И.Т. Тойтонов)
12. Серозидемиология гепатита Е в Кыргызской Республике // Медицина на стыке тысячелетий: Сб. науч. трудов / КГМА. – Бишкек, 2000. – С. 580-585. (соавт.: Б.К. Темиргалиева, Т.Э. Кучук, Т.В. Калашникова и др.)
13. Вирусный гепатит Дельта у детей // Актуальные вопросы детских инфекций и педиатрии: Сб. науч. трудов, посвященный 30-летию кафедры детских инфекционных болезней КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 58-62. (соавт.: А.А. Туратбекова, Т.Б. Козукеев, Р.К. Усманов и др.)
14. Клинические особенности верифицированных ВГА у детей раннего возраста // Актуальные вопросы детских инфекций и педиатрии: Сб. науч. трудов, посвященный 30-летию кафедры детских инфекционных болезней КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 69-72. (соавт.: А.А. Туратбекова, Р.М. Кадырова, Т.Б. Козукеев и др.)
15. Клиническое течение верифицированных гепатитов у детей // Материалы IV-го съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Кыргызской Республики. – Бишкек, 2002. – С. 481-485. (соавт.: А.А. Туратбекова)
16. Некоторые аспекты клинико-лабораторной диагностики парентеральных гепатитов у детей // Избранные вопросы педиатрии: Сб. науч. трудов / КГМА – Бишкек, 2003. – С. 194-198. (соавт.: Н.И. Бирюкова, З.К. Джолбунова, Д.К. Чыныева)
17. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых вирусных гепатитов у детей // Гигиена, эпидемиология ждне иммунобиология. – Алматы, 2003. – № 4. – С. 481-485. (соавт.: Р.М. Кадырова, Р.К. Усманов)
18. Вирусный гепатит А у детей // Центрально-азиатский медицинский журнал. – Бишкек, 2003. – № 6. – Т. IX. – С. 296-301.
19. Клинико-лабораторные особенности течения верифицированного гепатита В (ГВ) и Д (ГД) у детей // Известия вузов. – Бишкек, 2003. – № 3-4. – С. 95-97. (соавт.: Р.М. Кадырова)

## RESUME

of the dissertation of Suranbaeva G.S. "The clinical course of etiologically verified virus hepatitis in children" for degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.00.09 – pediatrics.

**Key words:** virus hepatitis, the etiologic structure, epidemiology, clinical features, laboratory diagnosis, enzyme immunoassay (EIA)

**Aim:** To carry out a comparative clinico-epidemiological study of etiologically verified acute virus hepatitis with etiologically verified agent in children for the purpose of developing measures to increase the quality of their diagnosis and prevention.

**Subjects and materials:** 208 children with the diagnosis of hepatitis A (HA), hepatitis B (HB), hepatitis D (HD) who were hospitalized at the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital in Bishkek during the period 1997-2000; official registration statistics data on acute viral hepatitis (from Department of Sanitary and Epidemiological Control and the Bishkek Sanitary and Epidemiologic Station).

**Methods:** clinical and biochemical analysis, biochemical tests of blood, serologic tests (EIA), statistical methods

**Results:** It was established that hepatitis A and hepatitis B were recorded most frequently and children up to age 10 represented the highest incidence group. The proportion of children is 56.8% in HA morbidity, 38% in HB and 5.2% in HD. In a hyperendemic region (city Jalal-Abad) 10 cases of HA were etiologically confirmed in children of the first year of life.

It was found that the course of acute viral hepatitis is determined by an etiological agent and violation of the regime and diet contributes to clinico-enzymatic exacerbation and a protracted course of hepatitis. The severity of acute viral hepatitis, intoxication symptoms included, correlates with the bilirubin level ( $r=+0.33-0.98$ ) thus allowing to regard it as a main laboratory criterion of disease severity.

It was shown that hepatitis A is registered both in younger and older children and manifests itself mainly as medium severity disease but development of severe forms cannot be excluded, which feature was considered atypical in previous years.

It was found that the duration of intoxication symptoms is significantly greater in hepatitis B than hepatitis A.

HD takes a course of severe disease running in a wave-like manner with clinico-laboratory exacerbation or continuously. Determination of acute hepatitis markers presents objectively based advantages.

Автореферат к кандидатской диссертации

Тираж 100 экз. Заказ 239.

Отпечатано в типографии ООО «ДЭМИ»

Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Кулатова, 1/3